

迷走神経求心系の刺激に対する頸髄並びに呼吸系神経の反応

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任：山本信二郎教授)

正 印 克 夫

(昭和62年10月8日受付)

迷走神経求心系刺激に対する頸髄並びに呼吸系神経の反応について検討した。浅麻酔非動化ネコで両側迷走神経を切断し、その中枢端を電気刺激し、C₂₋₃ および横隔神経で、それぞれ誘発反応 VCR, VPR を記録した。さらに VCR 記録部位を刺激し、横隔神経と肋間神経腹筋枝にてそれぞれ誘発反応 CPR, CIR を記録し、頸髄内呼吸下行路について検索した。VCR は、吸気相にて促進され、呼気相にて抑制される反応 (VCRI) と、その反対に吸気相で抑制され、呼気相で促進される反応 (VCRE) に分けられた。VCRI は振幅 25 μ V, 立ち上がり潜時 3.31 \pm 0.86 msec の短潜時反応と、振幅 20 μ V, 立ち上がり潜時 10.35 \pm 1.68 msec の長潜時反応より成る 2 峰性の反応で、前側索から前索にかけて両側性に記録され、呼吸相の影響、迷走神経刺激変化、2 発刺激による回復過程、換気量変化に対して VPR より潜時が短いほかは、同様の態度を示した。VCRI 記録部刺激により立ち上がり潜時 2.1 msec および 5.5 msec の 2 峰性の CPR を認めたが CIR は認められなかった。CPR は VCRI と同様に、吸気相にて促進され、呼気相にて抑制された。VCRE は振幅 10 μ V, 立ち上がり潜時 5.61 \pm 0.72 msec の小反応で、VCRI が記録された部位の内側の両側前索において記録された。VCRE 記録部刺激にて振幅 10 μ V, 立ち上がり潜時 6 msec の CIR が認められたが、CPR は認められなかった。CIR も VCRE と同様に呼気相にて促進され、吸気相にて抑制された。以上より横隔神経への呼吸性下行路は両側性に前索、前側索を通り、肋間神経への呼吸性下行路は前索の内側に位置すると考えられた。吸気性の横隔神経への反応および呼気性の肋間神経への反応は、いずれも脳幹並びに脊髄の運動神経核のレベルにおいて、呼吸相による促進および抑制の影響を受けることが結論された。

Key words Descending respiratory pathways, Vago-cervical response, Vago-phrenic response, Cervical-intercostal response, Cervical-phrenic response

呼吸中枢への迷走神経求心性衝激は、呼吸リズムの調節のみならず、咳嗽、嘔吐など有害物質の排出にも関与し、個体保存に重要な役割を果たしている。

Yamamoto¹⁾は、ネコを用いて頸部迷走神経中枢端の電気刺激により、横隔神経に誘発反応 (vago-phrenic response, VPR) を生じ、この反応は吸気相にて促進され、呼気相には抑制されることを認めた。また刺激頻度が増加するにつれて、横隔神経の放電は肋間神経の呼吸成分の放電と相反し、次第に咳嗽様反応に移行することをみとめた。島田²⁾は、ウサギの頸部

迷走神経高頻度刺激により吸息活動は抑制され、呼息活動の促進がおこることを報告した。池田³⁾は、VPR には延髄孤束核、網様体機構が関与し、橋延髄間の切截により反応が著しく増大することを認めた。

延髄呼吸中枢からの頸髄内下行路については多くの報告があり、前側索および前索に同定されるという意見が多い⁶⁾⁻¹⁰⁾。著者はネコを用い迷走神経刺激に対する頸髄、横隔神経の反応、並びに頸髄刺激に対する横隔神経および肋間神経呼気性成分の反応を記録し、呼吸系性下行路に関して検索した。

Abbreviations: CIR, cervical-intercostal response; CPR, cervical-phrenic response; VCR, vago-cervical response; VCRE, one type of VCR potentiated in expiratory phase; VCRI, the other type of VCR potentiated in inspiratory phase; VPR, vago-phrenic response.

材料および方法

実験には体重 2.4~4.2 kg のネコ 32 匹を使用した。チアミール・ソディウム 15 mg/kg の静脈麻酔下に気管切開し、気管カニューレを挿入した。股静脈にポリエチレンチューブを挿入し、薬剤注入用とした。さらに維持麻酔として、チアミール・ソディウム 5 mg/kg を 1~2 時間間隔にて投与した。切開部位および圧点に 0.5% キシロカインを注射した。パンクロニウム・ブロマイド 0.1 ml/kg を適時加えて非動化し、人工呼吸にて陽圧呼吸を維持した。1 回換気量を 7~10 ml/kg、換気回数を毎分 33 回を標準とし、 PaCO_2 30~40 mmHg、 PaO_2 90~100 mmHg に保った。

ネコを仰臥位とし、右胸鎖乳突筋前縁に沿って皮切し、右横隔神経を露出し鎖骨下動脈との交叉部にて結紮、切断した。さらに右迷走神経を切断後、閉創した。次に腹臥位とし、定位脳固定装置に頭部を固定、さらに第 7 頸椎棘突起を附属器具に固定した。後頸部正中より右 2 cm にて線状皮切を加え、上述の操作によりすでに切断された結紮系のついた横隔神経を同定し、

ついで第 10 肋骨に沿って皮切を加え、肋間神経腹筋枝を同定、切断した。横隔神経および肋間神経の中枢端に白金双極電極を装着し、自発放電および誘発反応を記録した。後頸部正中より左 2 cm にて線状皮切を加え、左迷走神経を同定、結紮切断し、中枢端に白金双極電極を装着し、刺激に備えた。後頸部正中切開にて第 1~4 頸椎椎弓切除を行い、硬膜を正中切開し、頸髄を露出した。露出した脊髄および神経の電極装着部位には 37°C に加温した流動パラフィンを置き、組織の乾燥を防ぐと共に、電流漏洩による障害を避けた。

頸髄での誘発反応記録は C_{2-3} 間で行い、記録には外筒直径 200 μm 、内芯 75 μm のステンレス同心電極の内芯を単極電極とし、不関電極は近傍の骨表面に置いた。さらに、頸髄誘発反応記録部位では、同電極を動かすことなく同心双極電極として刺激を行った。電極を刺入するには、手術顕微鏡下にマイクロマニピュレーターを使用した。迷走神経および頸髄の刺激にはアイソレーター（日本光電、SS-101J）を介した電気刺激装置（日本光電、SEM-1101）を用い、持続 0.5 msec 矩形波電流にて 3~5 V の強さで刺激した。吸気時刺

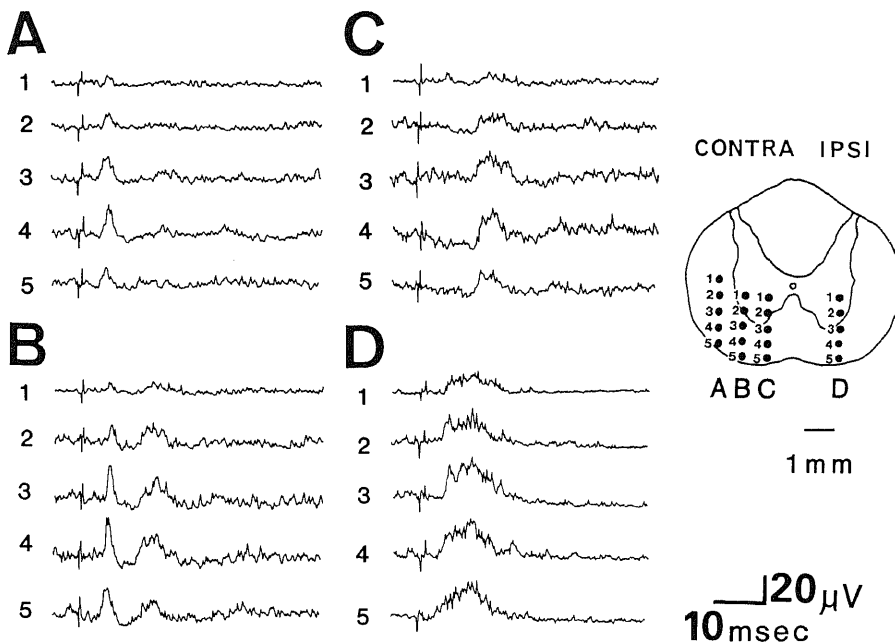


Fig. 1. Distribution of VCRI at C_{2-3} . Vago-cervical response (VCR) was recorded in the cervical spinal cord (C_{2-3}) by electric stimulation of the vagal nerve. VCRI, one type of VCR, was potentiated in inspiratory phase and was suppressed in expiratory phase. Inset shows the sites (A1-5, B1-5, C1-5 and D1-5) from which responses were obtained. The frequency of stimulation was 1 Hz. Thirty responses elicited at 1 Hz were averaged. Intensity of electric stimuli were 3~5V in all experiments of this study. CONTRA, contralateral to stimulated vagal nerve; IPSI, ipsilateral to stimulated vagal nerve. Monopolar recording, Upwards negative.

激、呼吸時刺激の際は横隔神経の自発放電をサウンドモニターおよびオシロスコープ（日本光電，VC-9：VC-10）で観察し、呼吸相および吸気相を同定した。

横隔神経、肋間神経腹筋枝の誘発反応と自発放電および頸髄での誘発反応は高入力インピーダンス前置増幅器（日本光電，AVZ-8）および生体アンプ（日本光電，RB-2）にて増幅した。各誘発反応の記録は時定数0.3秒に設定し、電子計算機（日本光電，ATAC-450）にて30回平均加算し、X-Yプロッター（HEWLETT PACKARD 7225A PLOTTER）にて記録した。自発放電およびその積分曲線の連続記録にはジェット式インク書記録器（日本光電，RJJ-1088）を用いた。

頸髄に刺入した電極の位置を確認するため、記録終了後電極を陰性として直流通電し、電極先端部に微小損傷を作製した。摘出した標本を10%ホルマリン液にて固定し、パラフィン包埋した後、5 μ mの連続切片を作製し、Weil氏髄鞘染色を行い電極先端の位置を確認した。

成 績

迷走神経—頸髄誘発反応（VCR）は、吸気時刺激にて振幅が増大、呼吸時刺激にて抑制される反応（VCRI）と、反対に呼吸時刺激にて増大、吸気時刺激にて抑制される反応（VCRE）の2種類に分けられた。これらの反応は両側性に記録されたが、刺激対側にお

いてより著明であった。

1. VCRI

1. VCRIの分布および呼吸相の影響

VCRIの反応は両側性に、前索から側索にかけて記録された。VCRIは、立ち上がり潜時2.1~5 msec (3.31 ± 0.86 msec, mean \pm S.D.) (以下 mean \pm S.D.を省略)、持続時間3~5.8 msec (5.17 ± 0.89 msec) 振幅25 μ Vの短潜時反応と、立ち上がり潜時9~15 msec (12.15 ± 1.70 msec)、持続時間8.5~15 msec (10.35 ± 1.68 msec) 振幅20 μ Vの長潜時反応から成った。

図1は同一動物のC₂₋₃において刺激対側へ正中より2.25 mm外側から0.75 mm間隔で刺入された3つのトラック（A-C）および、同側へ正中より1.5 mm外側で刺入された1つのトラック（D）の各部位で得られた誘発反応を示す。各記録は深さ0.5 mm毎に行った。刺激は呼吸相に関係なく1 Hzにて行った。対側最外側のトラックAでは前側索に短潜時反応が得られ、トラックBでは側索と前索の境界部分に長潜時および短潜時反応が2峰性に得られ、トラックCでは前索に長潜時反応が得られた。同側のトラックDでは前索と側索の境界部分に分離不明瞭な長短両潜時にわたる反応が得られた。

図2はA~Dトラックにおいてそれぞれ最大のVCRIが得られた部位（A-4, B-3, C-4, D-3）において、反応におよぼす呼吸相の影響について示す。それぞれ上段は呼吸相にかかわらず1 Hzで、中段は吸気相のみに、下段は呼気相のみに単発刺激を加え30回平均加算したものである。いずれの反応も吸気相刺激にて振幅は増大され、呼気相刺激では抑制された。

2. VCRI, VPRおよび横隔神経自発放電（PHR）の換気量との関係

図3は換気回数を一定（毎分33回）とし一回換気量を変化させ、同時に記録されたVCRIとVPRおよびPHRにおよぼす影響を示す。それぞれの一回換気量における動脈血ガス分析値は表1のごとくであり、一回換気量7 ml/kgが標準換気量である。いずれの反応も低換気において増大し、過換気になるにしたがって反応は減少し、15 ml/kgで振幅は標準の約40%となり、20 ml/kg (PaO₂ 115 mmHg, PaCO₂ 23 mmHg) では、ほとんど消失した。

図4は迷走神経刺激頻度とVCRIとVPRの関係を示す。1 Hz刺激で得られた反応を基準とすると、VCRIの長短両潜時反応およびVPRは刺激頻度5~10 Hzにて振幅は次第に減少し、25 Hzにて消失した。従って、迷走神経反復刺激に対する両反応のパターンは全く同等といえる。

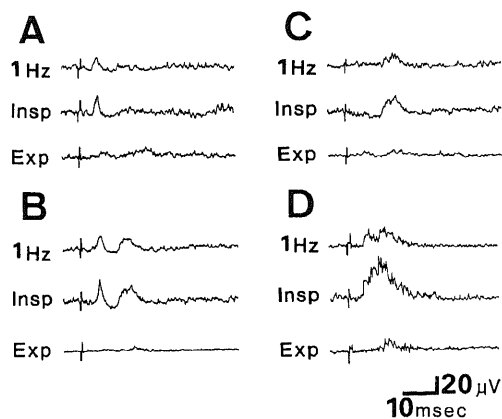


Fig. 2. Effects of respiratory phase on VCRI. Records A, B, C and D show respectively the maximum responses which were obtained from A-4, B-3, C-4 and D-3 in Fig. 1. Three records in each panel show response to vagal nerve stimulation at 1 Hz (1 Hz), response to stimulation delivered only during inspiratory phase (Insp) and response to stimulation delivered only during expiratory phase (Exp).

図5は迷走神経2発刺激に対するVCRIの回復過程について示す。刺激間隔が5 msec までは第2刺激に対する反応は得られなかった。10 msec にて第1刺激による長潜時反応に重なって第2刺激に対する短潜時反応が出現し30%の回復をしめし、40 msec にて100%回復した。これに対して、長潜時反応は刺激間隔

40 msec にて出現し45%の回復をしめし、100 msec にて100%回復した。図6は同一動物において、同時に記録されたVPRとVCRIの短潜時反応と長潜時反応の、第1刺激による反応に対する第2刺激による反応の回復過程を示す。VPRの短潜時反応は小振幅で、認める反応として出現するのは刺激間隔10 msec で

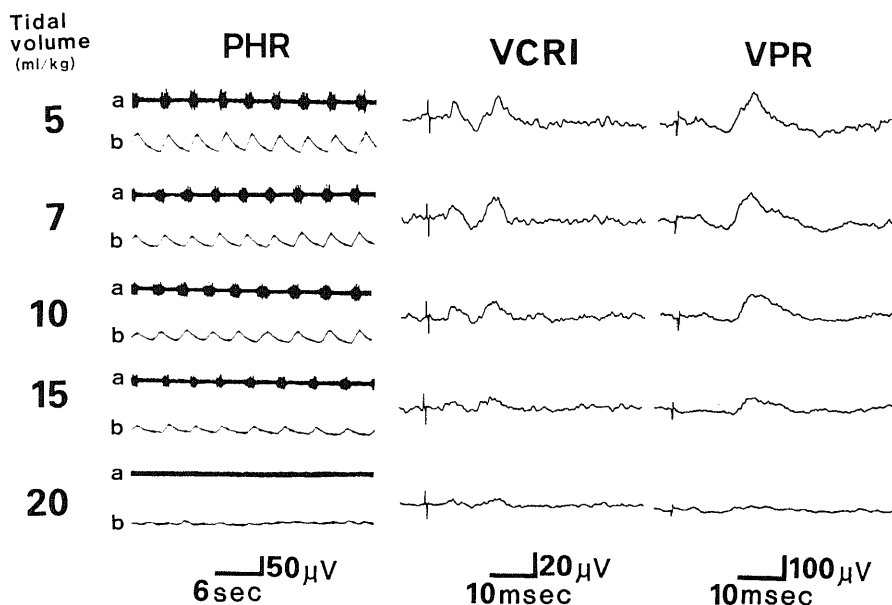


Fig. 3. Effects of tidal volume of respiration on phrenic discharges (PHR-a), their integrated curves (PHR-b), VCRI and vago-phrenic responses (VPR). Respiratory rate was 33 per minute. PaO_2 , PaCO_2 and pH of the arterial blood at each tidal volume of respiration were described in Table 1. The frequency of stimulation was 1 Hz.

Table 1. Changes in pH, PaO_2 and PaCO_2 of the arterial blood at various tidal volumes of respiration

Tidal volume (ml/kg)	5	7	10	15	20
pH	7.42	7.46	7.55	7.57	7.59
PaO_2 (mmHg)	72	90	103	110	115
PaCO_2 (mmHg)	40	36	30	25	23

Respiratory rate was 33 per minute.

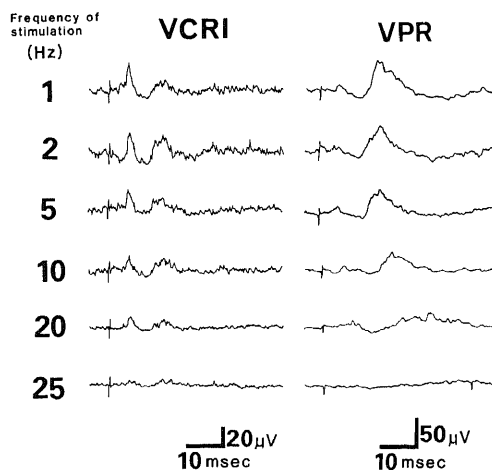


Fig. 4. Effects of frequency of stimulation of the vagal nerve on VCRI and VPR.

あり、その時点では60%まで回復しており、70 msecにて100%回復した。長潜時反応は20 msecまでは認めるべきものではなく、30 msecにて30%、125 msecにて100%回復した。VPRとVCRIの回復過程を比較すると、認めうる短潜時反応は両者とも10 msecにて出現しているがVCRIの回復は著しく速やかであり100%回復は約50 msecであるのに対し、VPRでは100 msecを要している。認めうる長潜時反応はVCRIでは40 msec、VPRでは30 msecで出現する。前者で出現時間が遅いのは短潜時反応が長潜時反応に比べ大きいから、長潜時反応がマスクされるためである。しかし回復過程はVCRIにおいて、より速やかであり50%回復は45 msec、100%回復は100 msecであった。これに対してVPRでは50%回復は60 msecであり、100%回復は125 msecであった。

3. 頸髄-横隔神経誘発反応 (cervical-phrenic response, CPR) と頸髄-肋間神経腹筋枝誘発反応 (cervical-intercostal response, CIR) について

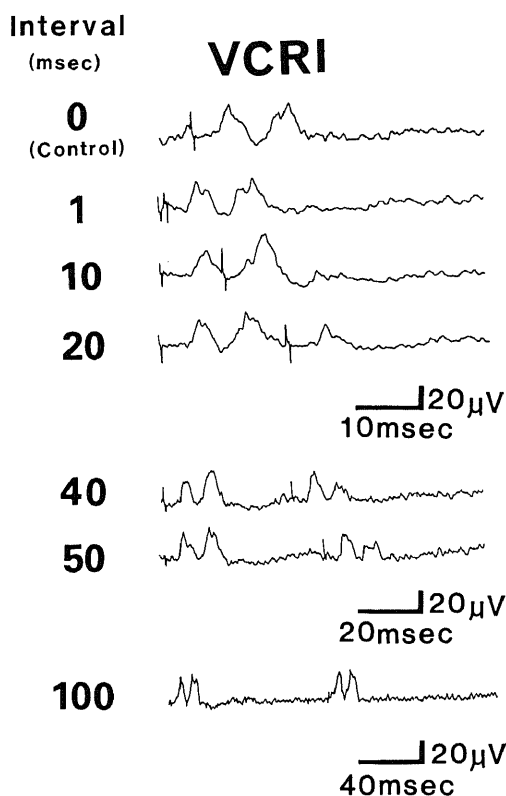


Fig. 5. Suppression of the second responses to paired stimuli of the vagal nerve at short intervals. Interval means the time (msec) between 1st and 2nd stimulation.

図7はVCRI記録部位を電気刺激し同側のCPRおよびCIRを記録したものである。両潜時反応の得られたVCRI記録部位の1 Hz刺激にて、CPRも立ち上がり潜時2.1 msec、持続時間3 msecと、立ち上がり潜時5.5 msec、持続時間5 msecの2峰性の反応が得られた。吸気相では振幅は短潜時反応は175%、長潜時反応は350%の増大をみせた。これに対し呼気相では何れも抑制を受け、短潜時反応は50%、長潜時反応は60%となった。一方、頸髄のこの部位の刺激では、肋間神経より反応(CIR)を得なかった。

図8はVCRI記録部の刺激頻度とCPRの関係を示す。1~10 Hzでは刺激時間が30~3 secにわたるた

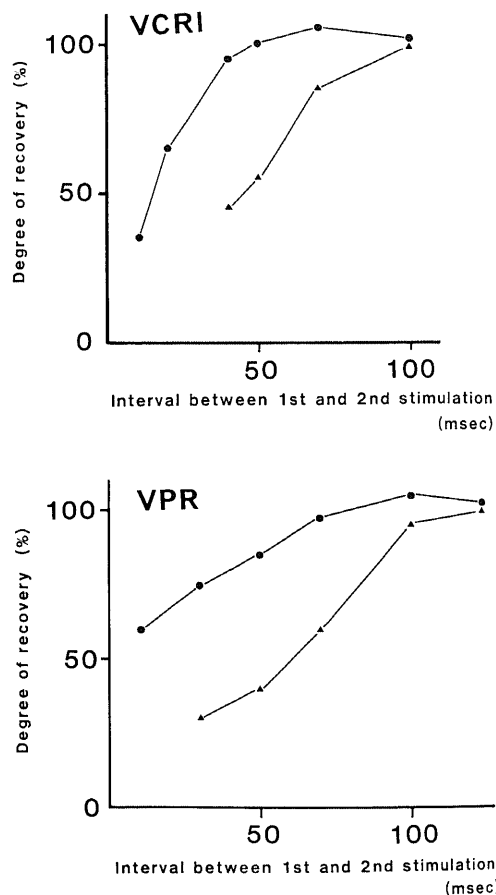


Fig. 6. Recovery curves of VCRI and VPR. Recovery curves were obtained by double stimuli method and degree of recovery (%) was calculated by following formula as; amplitude of response to 2nd stimulation / amplitude of response to 1st stimulation $\times 100$. ●, short latency responses of VCRI and VPR; ▲, long latency responses of VCRI and VPR.

め、刺激は吸、呼両相におよぶ。この範囲の刺激では反応に認めるべき影響はない。これに対し 20 Hz、40 Hz 30 回刺激では刺激時間が短いため、吸気相あるいは呼気相のいずれかに相当させうる。CPR は 20 Hz、40 Hz の高頻度吸気時刺激により、著明に増大した。吸気相に 20 Hz で刺激すると、短潜時反応は 140%、長潜時反応は 210% に増大し、呼気相では短潜時反応は完全に抑制され、長潜時反応は 60% に減少した。40 Hz 刺激でもほぼ同様の結果が得られた。

II. VCRE

図 9 は対側迷走神経刺激に対する呼気性反応 (VCRE) の記録部を示す。VCRE の記録される部位は両側前索において、VCRI のそれよりさらに内側に位置した。反応は、立ち上がり潜時 3.1~7.2 msec (5.61 ± 0.72 msec)、持続時間 9~14 msec (10.42 ± 1.21 msec)、振幅 $10 \mu V$ の小反応であり、特に迷走神経同側刺激では振幅は小さかった。図 10 に示すように迷走神経をそれぞれ 1 Hz、吸気時、呼気時に分けて刺激すると、VCRE は呼気時刺激にて振幅は 140% に増大し、吸気時刺激で完全に抑制された。さらに VCRE 記録部位を刺激すると、同側の肋間神経より呼気相に立ち上がり潜時 6 msec、持続時間 5.5 msec、振幅 $10 \mu V$ の反応が得られ、このものは吸気相に痕跡

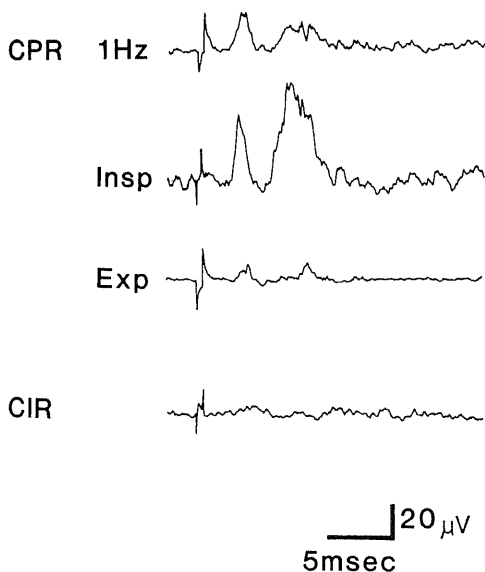


Fig. 7. Cervical-phrenic response (CPR) and cervical-intercostal response (CIR). CPR and CIR were recorded from phrenic nerve and intercostal nerve respectively in response to stimulation of the location where VCR had been obtained. 1 Hz, Insp, and Exp, see Fig. 2.

的な反応を残す程度に抑制された。VCRE 記録部位を刺激しても CPR は全く記録されなかった。

III. VCRI と VCRE の分布

C₂₋₃ における VCRI と VCRE の記録部位の分布を図 11 に示す。

短潜時反応のみの VCRI は、迷走神経刺激反対側の前側索に認められ、同側には認められなかった。長潜時反応のみの VCRI は両側前索に、両潜時反応の VCRI は両側前索から前側索にかけてそれぞれ分布した。

VCRE は両側前索で、VCRI 記録部位のさらに内側で記録された。反応は両側性であるが刺激反対側の方が振幅は大きかった。

考 察

呼吸中枢に関する研究の長い歴史において、外来刺激の関与なしに内因性に呼吸リズムを形成する呼吸調節の中樞性統合機構が、脳幹に存在することでは意見が一致している。しかし、呼吸中枢の脳幹内の局在部

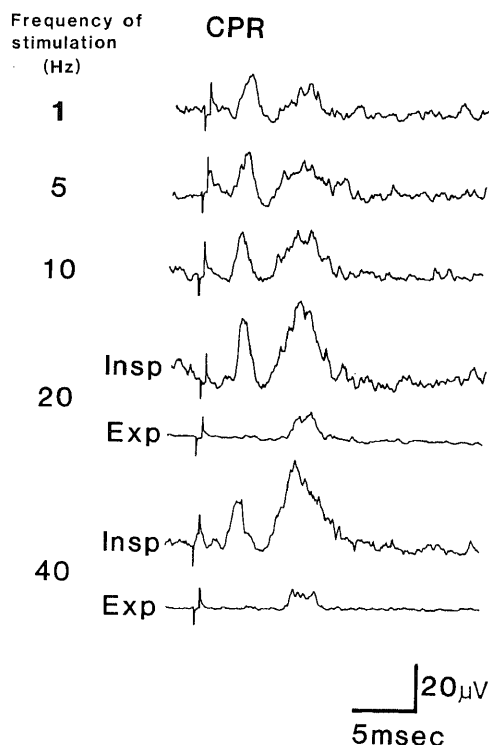


Fig. 8. Modification of CPR accompanying increases in stimulus frequency. The stimuli of 20 Hz and 40 Hz were delivered during only inspiratory phase (Insp) or only expiratory phase (Exp).

位、中枢内における自発的呼吸リズム形成に関与するサブセンターの局在および機能、中枢における呼吸リズム成立のメカニズムに関しては、研究者間の意見が次のように分かれている。1923年 Lumsden¹¹⁾¹²⁾はネ

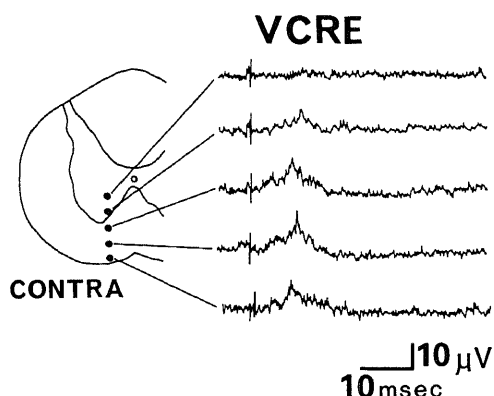


Fig. 9. Vago-cervical responses potentiated in expiratory phase. VCRE, the other type of VCR, was potentiated in expiratory phase. The frequency of stimulation was 1 Hz. CONTRA, contralateral to stimulated vagal nerve.

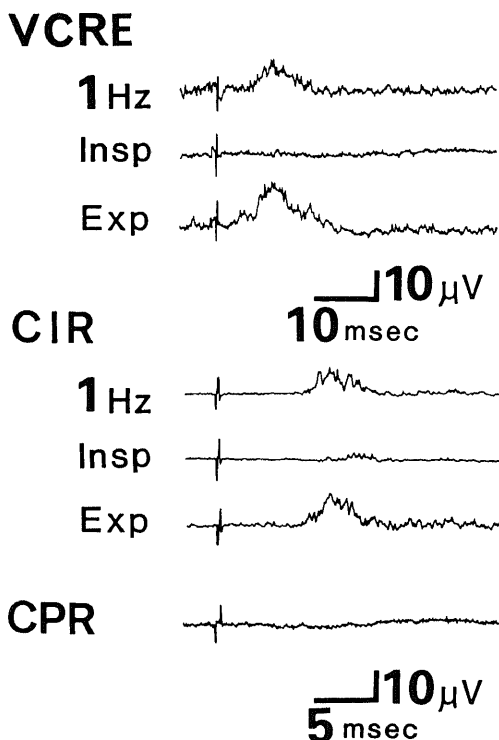


Fig. 10. Effects of respiratory phase on VCRE, CIR and CPR. 1 Hz, Insp and Exp, see Fig. 2.

コの脳幹切断実験により橋吻側部に呼吸調節中枢、聴条の高さに持続性吸息中枢、聴条以下の延髄に喘ぎ型の呼吸 (gasp) の中枢が存在し、持続性吸息中枢に呼吸調節中枢からの周期的な抑制が加わって正常な呼吸が営まれるとした。これに対し Stella¹³⁾は橋上部の切截のみでは呼吸のリズムは維持され、持続性吸息の発現には迷走神経の切断が必要であると、Lumsden¹¹⁾¹²⁾の見解を一部訂正した。Pitts ら¹⁴⁾¹⁵⁾はネコの脳幹の電気刺激、破壊実験により聴条下縁から門のやや尾側にかけての網様体の背側部に呼息中枢、腹側部に吸息中枢があり、これら自体は律動性を持たず橋に存在する呼吸調節中枢および迷走神経の求心性衝撃により周期性が与えられるとし、特に迷走神経求心性衝撃が大きな役割を果たすことを認めた。しかし Salmoiraghi ら¹⁶⁾は切截実験により呼吸リズム形成には迷走神経求心性刺激は不可欠ではなく、下部脳幹内の神経機構のみで呼吸リズムが形成、維持され、上部脳幹および肺迷走神経は補助的調節をなすにすぎないとした。さらに彼ら¹⁷⁾¹⁸⁾は、延髄外側網様体の呼吸性ニューロンから発射を記録し、延髄網様体外側部に存在する吸息性ニューロンと呼息性ニューロンは近接した位置に存在し、呼吸の律動性は両者の相互作用により形成されるとした。

本研究において浅麻酔、非動化、両側性迷走神経切断、人工呼吸下のネコでは得られた横隔神経は人工呼吸の周期とは関係なく固有のリズムをもって発射し、その大きさは換気量すなわち血中炭酸ガス濃度の影響を受けた。さらに、迷走神経刺激に対する横隔神経および呼息性の神経の発射も換気量のみならず、呼吸相の影響を受けた。また迷走神経の頻回刺激は反射性の横隔神経の発射パターンをかえる¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。延髄網様体に

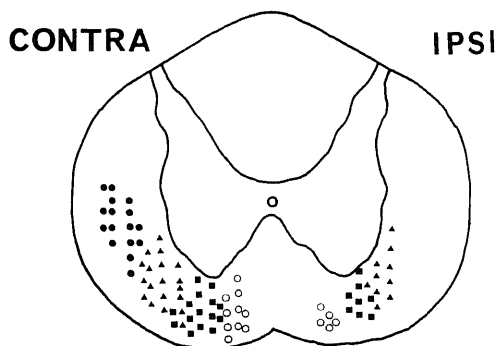


Fig. 11. Diagram illustrating the distribution of VCRI and VCRE. ●, VCRI of short latency response; ▲, VCRI of short and long latency responses; ■, VCRI of long latency response; ○, VCRE. CONTRA and IPSI, see Fig. 1.

おける呼吸性ニューロンの観察において、迷走神経の低頻度刺激は呼吸性ニューロンの抑制を、高頻度刺激にて吸気性ニューロンの抑制をきたすことが報告されている³¹⁾⁹⁾²⁰⁾。これらの事実は迷走神経の呼吸中枢への求心性衝撃は呼吸調節の機構に重要な役割をはたすことをしめす。

迷走神経求心線維の伝導速度は2~60 m/secとされ^{21)~24)}、線維の直径のヒストグラムは3 μ mにピークをもつ分布をなす²⁵⁾。迷走神経求心性衝撃の孤束核への投射は変性実験^{26)~29)}および電気生理学的^{21)30)~34)}に証明されている。

Yamamoto¹⁾²⁾は、ネコの迷走神経中枢端の単発刺激にて横隔神経に短潜時(7~10 msec)と長潜時(14~17 msec)より成る2峰性の反応(VPR)を記録し、この反応は吸気相にて増大し、呼気相にて抑制されることを認めた。またこの反応に続く30~35 msecの自発放電の抑制が出現することを見た。横隔神経の吸気性自発放電は、迷走神経連続刺激にて3~10 Hzではwaxing and waningを示し、20~50 Hzでは1~1.5秒間のinspiratory burstと抑制を繰り返し、呼吸筋神経の自発放電はこれと逆の反応を示し、咳嗽様反応が生じることを認めた。池田⁴⁾⁹⁾はこのVPRの中枢機構に、迷走神経刺激側と同側の孤束核尾側2/3、対側尾側1/3および延髄腹側網様体が関与し、橋-延髄間切離により反応は増大することを認めた。

延髄呼吸中枢から脊髄呼吸運動ニューロンへの下行路は、前索および前側索を経ることが報告されている⁶⁾³⁵⁾³⁶⁾。Nakayamaら⁷⁾は吸気性ニューロンからの下行線維は、大部分延髄下部で交叉し、一部は同側性にそれぞれ前側索、前索背外側を下行すると報告した。Nyberg-Hansen⁸⁾とTorvicら⁹⁾は逆行性細胞変性による形態学的検索により、橋網様体脊髄路は同側性に前索の内側を下行、延髄網様体脊髄路は両側性に下行し、前索の外側と前側索に位置すると報告した。Cohenら³⁷⁾は、頸髄切離および延髄刺激による横隔膜筋電図の変化を調べ、呼吸下行路は延髄呼吸中枢から両側横隔神経核を支配するが対側への投射が主であり、交叉成分は延髄下部よりC₆のレベルにわたることを証明した。逆行性刺激実験では、横隔神経運動ニューロンはC₄からC₆にかけて前角の腹内側部に認められ³⁸⁾、これらの呼吸下行路は頸髄内を下行するにしたがって次第に前角に集中していく³⁹⁾。宮森⁴⁰⁾は立ち上がり潜時平均4.49 msecの短潜時反応と11.83 msecの長潜時反応より成る迷走神経-頸髄誘発反応(VCR)を記録し、C₂₋₃ではVCR長潜時反応は両側の前索および前側索を、短潜時反応は対側の側索を通り、C₄₋₅におけるVCRは両潜時反応とも前角に集中し、横隔神経

に達するとした。

本研究において迷走神経刺激に対してC₂₋₃で得られる反射下行性反応(VCR)は吸気相に増大し、呼気相で抑制される反応(VCRI)と、その反対に吸気相で抑制され、呼気相で促進される反応(VCRE)に分けられた。VCRIは両側性に、主に刺激反対側にて記録され、立ち上がり潜時3.31 \pm 0.86 msecの短潜時反応と、立ち上がり潜時12.15 \pm 1.70 msecの長潜時反応よりなり、前者は主に前側索で記録され、後者は主に前索にて記録され、前索と前側索の境界部では2峰性の反応として認められた。これらは延髄網様体脊髄路に位置すると考えられる³⁹⁾。刺激同側において反応が長短潜時の2峰性に分離しなかったのは、迷走神経求心系が延髄内で一部交叉し対側の呼吸中枢を賦活させるのみならず、Cohen³⁷⁾の主張するごとく、主に対側を下行してきた呼吸路が各レベルで交叉し同側を下行し、長短潜時の反応が混合するためと考えられる。

Baumgartenら⁴¹⁾は孤束核腹側部(門より2~3 mm吻側、正中より2.0~2.5 mm外側、延髄表面より1.8~2.5 mm腹側)に吸気性ニューロンの集合部位を認めた。Bianchi⁴²⁾は、これらの延髄網様体背内側群のニューロンの大部分(76%)の遠心線維は交叉し、対側の前索と前側索を経由することを証明した。Cohenら⁴³⁾は孤束核内吸気性ニューロンの大部分と対側横隔神経運動ニューロンは単シナプス性または乏シナプス性の線維結合を持ち、背内側群吸気性ニューロンと横隔神経放電の相関の解析による両者間の伝導時間は、1.5~2.4 msecであると報告した。Bergerら³⁰⁾は上喉頭神経および舌咽神経を刺激し、横隔神経より短潜時3.8 msecおよび5.2 msecの反応を記録し、反射中枢を孤束核と推定している。VCRIおよびVPRの短潜時反応は不応期も短く、乏シナプス性の線維結合によるものと考えられる。

これに対し、VCRIおよびVPRの長潜時反応は、VPRでみる限り短潜時反応に比して著しく振幅が大きいことより、延髄でいくつかのシナプスを介したしかも多くのニューロンの発射による反応と考えられる。Batsel⁴⁴⁾は疑核に呼吸性ニューロンの集合部位を認め、舌咽および迷走神経に遠心線維を投射していることを認めた。Merrill⁴⁵⁾⁴⁶⁾は後疑核近旁に門から第一頸髄レベルにかけて呼吸性ニューロンの集合部位を認め、ほとんど全てのニューロンが主に対側の脊髄へ遠心線維を送ることを証明するとともに、これら疑核、後疑核およびその近傍の延髄網様体腹外側群は同側の背内側群より入力を受けていると主張した。Bianchi⁴²⁾は腹外側群呼吸性ニューロンの43%が脊髄に遠心線維を送ることを報告した。Mitchellら⁴⁷⁾は、腹外側群

から直接脊髄内へ下行する経路のほかに、背内側群との間に回路網を形成後、脊髄内へ下行していく経路を報告している。Euler⁴⁰⁾は孤束核において、吸息性ニューロンが興奮後に3~4 msecの抑制を受けることから、反回性抑制介在ニューロンが存在することとしめし、さらに孤束核内呼吸性ニューロン間に回路網が形成され、多シナプス性線維結合が存在するとした。池田⁴⁵⁾は迷走神経刺激により孤束核近旁より反応を得、同部位を刺激することにより横隔神経により得られた反応はVPRに類似し、短潜時反応は長潜時反応に比し振幅が著しく小さいことより、孤束核より横隔神経運動ニューロンへ乏シナプス性下行するものが存在してもVPRの発生機構の中では小部分を占めるに過ぎず、大部分は網様体呼吸性回路網を通しての多シナプス性線維結合で、長潜時反応の成因に関与している」と主張した。

Naslonska⁴⁹⁾は横隔神経運動ニューロンには低振幅で吸気開始時より放電するニューロンと、高振幅で吸気時途中より放電するニューロンの2種類があると報告している。Zielinskiら⁵⁰⁾はC₂の側索を刺激して横隔神経の誘発反応(CPR)を記録し、吸気時において立ち上がり潜時2.4 msecと6.6 msecの反応を認めている。短潜時反応は吸息性にて消失し、長潜時反応は吸息相後期に抑制されることを認め、長潜時反応の成因として脊髄内に interneurons が存在することを示唆した。本研究で得られたVCRI記録部の刺激による反応CPRも立ち上がり潜時2.1 msecと5.5 msecの両潜時反応が吸息相に認められ、呼息相では短潜時反応は完全に抑制され、長潜時反応は僅かに残存し認められた。これら長短両潜時のCPRは20~40 Hzの刺激にも応じ、この反応もまた吸気相にて増大し、呼気相にて抑制された。従ってCPRは乏シナプス性線維結合であるにもかかわらず、呼吸相により強く影響されることが結論される。

Euler³²⁾は孤束核近旁吸息性ニューロンは迷走神経刺激に対して、呼息相および吸息相初期はその反応性が低いことを示した。Berger⁵¹⁾は呼息相において上喉頭神経刺激に応ずる延髄吸息性ニューロン数は吸気相と比べて24%減少していることを認めた。本研究においてVCRIが呼気相にて抑制されたのは、上記の報告のごとく延髄における反射中枢において呼吸相による影響を受けるものと考えられる。Berger⁵¹⁾は、さらに吸気相の横隔神経運動ニューロン内のEPSPに対する呼気相のその比は0.76であり、また呼気相では過分極状態であることを証明し、延髄での呼気相での抑制と合わせてこれらの現象をrespiratory gatingと名付けた。VCRI記録部刺激によるCPRが呼気相に抑

制される現象は、脊髄内の経路から運動ニューロンに至る間においても呼吸相によるgatingが起こりうることを示唆する。またVPRも呼気相に抑制をうけており²¹⁾⁴⁵⁾、延髄呼吸中枢および頸髄横隔神経運動ニューロンのレベルでそれぞれ呼気相にて抑制が働いていると思われる。

VCRIとVPRが呼吸相、迷走神経刺激変化、換気量変化、および2発刺激に対する回復過程においてはほぼ同様の態度を示し、またVCRI記録部位刺激により横隔神経の反応(CPR)が記録されたのに対し、頸髄-肋間神経腹筋枝誘発反応(CIR)は記録されなかったことより、VCRI記録部位はVPRの頸髄内下行路と考えられる。VCRIおよびCPRの短潜時同士、長潜時同士を加えると5.4 msecおよび17.6 msecとなり、これはVPRの短潜時(5.9±0.7 msec)と長潜時(16.7 msec±2.8 msec)に一致している⁴¹⁵⁾。

延髄網様体において吸息、呼息ニューロンの記録部位は部位的には特徴があるが多くの混在して記録され、明瞭に二つの領野は区分できず¹⁸⁾⁵²⁾、吸息性と呼息性の比は2:1¹⁸⁾⁵³⁾から1:1⁵⁴⁾と報告され、呼吸の機構においては吸息が一般に優勢である。呼息が著明になるのは咳嗽反射において証明され¹¹²⁾、嘔吐、くしゃみあるいは努責においても同様と考えられるが特殊なものといえる。また持続性吸息の発現には迷走神経の切断が必要であり¹³⁾、迷走神経求心性衝撃の一部は吸息を抑制し、呼息を促進する可能性を示している。呼気相にて増大し、吸気相で抑制される迷走神経-頸髄誘発反応(VCRE)が得られ、しかもVCRIに比べこの反応は小さく、記録部位は前索においてVCRI記録部位のさらに内側に限られた。VCRE記録部を刺激すると肋間神経腹筋枝の反応(CIR)が得られ、この反応は呼気相において促進された。またこの部位の刺激により横隔神経に反応を得ることはなかった。従ってVCRE記録部は肋間神経腹筋枝への下行路に相当するものと考えられる。Nakayamaら⁷⁾は吸息性線維はほとんど延髄下部で交叉し、前索背外側部にある橋網様体脊髄路を下行すると報告した。Davis⁶⁾は切截実験において、咳嗽に関する経路は前索を下行するとした。VCRE記録部は橋網様体脊髄路に相当し、橋上部の切截が持続的吸息現象をおこすこととの関係が示唆されたが、その詳細は明らかではない。VCRE、CIR共に吸気相で抑制されており、延髄呼吸中枢および胸肋間神経腹筋枝運動ニューロンの各レベルで吸気時に強い抑制が働いていると思われる。

結 論

浅麻酔非動化ネコの迷走神経を中枢端を電気刺激し

C₂₋₃にて誘発反応 (VCR) を記録し、頸髄内呼吸下行路について検索した。

1. VCR は、吸気相にて促進され、呼気相にて抑制される反応 (VCRI) と、呼気相にて促進され、吸気相にて抑制される反応 (VCRE) に分けられた

2. VCRI は立ち上がり潜時 3.31 ± 0.86 msec, 持続時間 5.17 ± 0.89 msec, 振幅 $25 \mu V$ の短潜時反応と、立ち上がり潜時 12.15 ± 1.7 msec, 持続時間 10.35 ± 1.68 msec, 振幅 $20 \mu V$ の長潜時反応より成り、短潜時反応は前側索に、長潜時反応は前索に、前側索と前索の境界部では長潜時および短潜時反応が2峰性に得られた。反応は対側刺激で主に記録され、同側刺激では両潜時反応の分離が不明瞭であった。

3. VCRI と VPR は呼吸相の影響、迷走神経刺激変化、2発刺激による回復過程および換気量変化に対し同様の態度を示した。

4. VCRI 記録部位刺激により横隔神経に誘発反応 (CPR) を認めたが、肋間神経での誘発反応 (CIR) は、認められなかった。CPR は吸気相にて促進され、呼気相にて抑制され、高頻度吸気時刺激にても著明に増大された。

5. VCRE は立ち上がり潜時 5.61 ± 0.72 msec, 持続時間 10.42 ± 1.21 msec, $10 \mu V$ の小反応で、両側前索にて VCRI 記録部位よりさらに内側に記録された。VCRE 記録部位刺激にて CIR は認められたが、CPR は認められなかった。CIR は呼気相にて促進され、吸気相にて抑制された。

以上より、横隔神経への呼吸性下行路は、両側性に前索、前側索を通り、肋間神経腹筋枝への呼吸性下行路は両側性に前索のさらに内側に位置すると考えられる。吸気性の横隔神経への反応は呼気相において、呼気性肋間神経への反応は吸気相において、いずれも延髄呼吸中枢および脊髄運動神経ニューロンのレベルで強い抑制が働いている。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った伊藤治英助教授をはじめ教室員の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Yamamoto, S.: Effects of visceral and somatic afferent nerve stimulation on intra-abdominal pressure reflex of pelvic nerve origin. *Exp. Neurol.*, **9**, 114-126 (1964).
- 2) Yamamoto, S.: Reflex discharges in phrenic

and abdominal muscle nerves to vagal afferent nerve stimulation. *Exp. Neurol.*, **13**, 402-417 (1965).

3) 島田九八郎, 川崎了二: 延髄呼吸性ニューロンに対する迷走神経刺激効果について. *新潟医学会誌*, **80**, 536-541 (1966).

4) 池田清延, 伊藤治英, 山本信二郎: 迷走神経-横隔膜神経反射. *自律神経* **17**, 287-295 (1980).

5) 池田清延: 迷走神経-横隔膜神経反射に関する研究-その中枢神経機構について-. *十全医学会誌*, **91**, 1007-1022 (1982).

6) Davis, J. N. & Plum, F.: Separation of descending spinal pathways to respiratory motoneurons. *Exp. Neurol.*, **34**, 78-94 (1972).

7) Nakayama, S. & Baumgarten, R. von: Lokalisierung absteigender Atmungsbahnen im Rückenmark der Katze mittels antidromer Reizung. *Pflügers Archiv.*, **281**, 231-244 (1964).

8) Nyberg-Hansen, R.: Sites and mode of termination of reticulo-spinal fibers in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *J. Comp. Neurol.*, **124**, 71-100 (1965).

9) Torvic, A. & Brodal, A.: The origin of reticulospinal fibers in the cat. An experimental study. *Anat. Rec.*, **128**, 113-137 (1957).

10) Torvic, A.: The spinal projection from the nucleus of the solitary tract. An experimental study in the cat. *J. Anat.*, **91**, 314-322 (1957).

11) Lumsden, T.: Observations on the respiratory centres in the cat. *J. Physiol.*, **57**, 153-160 (1923).

12) Lumsden, T.: The regulation of respiration. Part I. *J. Physiol.*, **58**, 81-91 (1923).

13) Stella, G.: On the mechanism of production and the physiological significance of "apneusis". *J. Physiol.*, **93**, 10-23 (1938).

14) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Localization of the medullary respiratory centers in the cat. *Am. J. Physiol.*, **126**, 673-688 (1939).

15) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Interrelations of the respiratory centers in the cat. *Am. J. Physiol.*, **126**, 689-707 (1939).

16) Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.: Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.*, **23**, 14-26 (1960).

17) Salmoiraghi, G. C. & Baumgarten, R. von.: Intracellular potentials from respiratory neurones in brain-stem of cat and mechanism of rhythmic

respiration. *J. Neurophysiol.*, **24**, 203-218 (1961).

18) **Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.** : Localization and patterns of discharge of respiratory neurones in brain-stem of cat. *J. Neurophysiol.*, **23**, 2-13 (1960).

19) **Dirken, M. N. J. & Wolding, S.** : Unit activity in bulbar respiratory centre. *J. Neurophysiol.*, **14**, 211-225 (1951).

20) **Nakayama, T. & Hori, T.** : Response of medullary respiratory neurones to stimulation of the vagus. *Jap. J. Physiol.*, **14**, 147-154 (1964).

21) **Anderson, F. D. & Berry, C. M.** : An oscillographic study of the central pathways of the vagus nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **106**, 163-181 (1956).

22) **Paintal, A. S.** : The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibers in the vagus nerve. *J. Physiol.*, **121**, 341-359 (1953).

23) **Heinbecker, P.** : The potential analysis of the turtle and cat sympathetic and vagus nerve trunks. *Am. J. Physiol.*, **93**, 284-306 (1930).

24) **Middleton, S., Middleton, H. H. & Grundfest, H.** : Spike potentials and cardiac effects of mammalian vagus nerve. *Am. J. Physiol.*, **162**, 545-552 (1950).

25) **Patton, H. D.** : Taste, olfaction and visceral sensation. In J. F. Fulton (ed.), *A Text Book of Physiology*, p377-398, W. B. Saunders, Philadelphia & London, 1955.

26) **Cottle, M. K.** : Degeneration studies of primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **122**, 329-343 (1964).

27) **Davis, R. O. & Edwards, M. W.** : Distribution of carotid body chemoreceptor afferents in the medulla of the cat. *Brain Res.*, **64**, 451-454 (1973).

28) **Ingran, W. R. & Dawkins, E. A.** : The intramedullary course of afferent fibers of the vagus nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **82**, 157-168 (1945).

29) **Kerr, F. W. L. & Rochester, M.** : Facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the cat. Afferent connections. *Arch. Neurol.*, **6**, 264-281 (1962).

30) **Berger, A. J. & Mitchell, R. A.** : Lateralized phrenic nerve responses to stimulating respiratory afferents in the cat. *Am. J. Physiol.*, **230**, 1314-1320 (1976).

31) **Biscoe, T. J. & Sampson, S. R.** : Field potentials evoked in the brain stem of the cat by stimulation of the carotid sinus, glossopharyngeal, aortic and superior laryngeal nerves. *J. Physiol.*, **209**, 341-358 (1970).

32) **Euler, C. von, Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.** : Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.*, **61**, 1-22 (1973).

33) **Porter, R.** : Unit responses evoked in the medulla oblongata by vagus nerve stimulation. *J. Physiol.*, **168**, 717-735 (1963).

34) **Rudomin, P.** : Presynaptic inhibition induced by vagal afferent volleys. *J. Neurophysiol.*, **30**, 964-981 (1967).

35) **Pitts, R. F.** : The respiratory center and its descending pathways. *J. Comp. Neurol.*, **72**, 605-625 (1940).

36) **Rosembaum, H. & Renshaw, B.** : Descending respiratory pathways in the cervical spinal cord. *Am. J. Physiol.*, **157**, 468-476 (1949).

37) **Cohen, F. L.** : Effects of various lesions on crossed and uncrossed descending inspiratory pathways in the cervical spinal cord of the cat. *J. Neurosurg.*, **39**, 589-595 (1973).

38) **Baumgarten, R. von., Schmiedt, H. & Dodich, N.** : Microelectrode studies of phrenic motoneurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **109**, 536-544 (1963).

39) **Belmusto, L., Woldring, S. & Owens, G.** : Localization and patterns of potentials of the respiratory pathway in the cervical spinal cord in the dog. *J. Neurosurg.*, **22**, 277-283 (1965).

40) **宮森正郎** : 迷走神経-横隔神経反射の頸髄内経路. 十全医会誌 **91**, 165-172 (1982).

41) **Baumgarten, R. von. & Kanzow, E.** : The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch. Ital. Biol.*, **96**, 361-373 (1958).

42) **Bianchi, A. L.** : Localisation et étude des neurones respiratoires bulbares. Mise en jeu antidromique par stimulation spinale ou vagale. *J. Physiol. (Paris)*, **63**, 5-40 (1971).

43) **Cohen, M. I., Piercey, M. F., Gootman, P. M. & Wolotsky, P.** : Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic

motoneurons as revealed by cross-correlation. *Brain Res.*, **81**, 319-324 (1974).

44) **Batsel, H. L.** : Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding. *Exp. Neurol.*, **9**, 410-426 (1964).

45) **Merrill, E. G.** : The lateral respiratory neurones of the medulla: Their associations with nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.*, **24**, 11-28 (1970).

46) **Merrill, E. G.** : Preliminary studies on nucleus retroambiguus-nucleus of the solitary tract interaction in cats. *J. Physiol.*, **244**, 54-55 (1975).

47) **Mitchell, R. A. & Berger, A. J.** : Neural regulation of respiration. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **111**, 206-224 (1975).

48) **Euler, C. von, Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.** : The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.*, **61**, 23-33 (1973).

49) **Naslonska, E.** : Subgroups of phrenic

motoneurons and their reactions to stimulation of vagal input. *Acta Physiol. Pol.*, **31**, 501-511 (1980).

50) **Zielinski, A. T. & Gebber, G. L.** : Basis for late expiratory spinal inhibition of phrenic nerve discharge. *Am. J. Physiol.*, **228**, 1690-1694 (1975).

51) **Berger, A. J.** : Respiratory gating of phrenic motoneuron responses to superior laryngeal nerve stimulation. *Brain Res.*, **157**, 381-384 (1978).

52) **Hukuhara, T., Nakayama, S. & Okada, H.** : Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathways in the medulla oblongata and spinal cord. *Jap. J. Physiol.*, **4**, 145-153 (1954).

53) **Haber, E., Kohn, K. W., Ngai, S. H., Holaday, D. A. & Wang, S. C.** : Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat: A new location of the expiratory center. *Am. J. Physiol.*, **190**, 350-355 (1957).

54) **Nelson, J. R.** : Single unit activity in medullary respiratory centers of cat. *J. Neurophysiol.*, **22**, 590-598 (1958).

Responses Recorded from the Cervical Spinal Cord (C_{2-3}) and Respiratory Nerves to Stimulation of Vagal Afferents in Cats. Katsuo Shoin, Department of Neurosurgery (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920-J. J. J. Med. Soc., **96**, 872-884 (1987)

Key words: descending respiratory pathways, vago-cervical response, vago-phrenic response, cervical-intercostal response, cervical-phrenic response

Abstract

Descending respiratory pathways in the cervical spinal cord (C_{2-3}) were studied in cats. The animals were slightly anesthetized, immobilized and bilaterally vagotomized under artificial respiration. Responses evoked in the cervical spinal cord by electric stimulation of the vagal nerve were averaged and recorded as vago-cervical response (VCR). VCR was classified into two types. One (VCRI) was potentiated in inspiratory phase and suppressed in expiratory phase. The other (VCRE) was potentiated in expiratory phase and suppressed in inspiratory phase. VCRI was composed of a short latency (3.31 ± 0.86 msec) response of $25 \mu V$ amplitude and a long latency (12.15 ± 1.70 msec) response of $20 \mu V$ amplitude. The short latency responses were recorded mainly in the bilateral ventral part of the lateral funiculus. The long latency responses were recorded mainly in the bilateral anterior funiculus. Phrenic nerve responses to stimulation of the vagal nerve were recorded as vago-phrenic response (VPR). VPR resembled VCRI not only in wave form but also in patterns of response to changes in frequency of stimulation, to conditional stimulation and to changes in tidal volume of respiration. Cervical-phrenic response (CPR) was recorded by stimulation of the site where VCRI had been recorded. Cervical-intercostal response (CIR) was not recorded by identical stimulation. CPR was composed of a short latency (2.1 msec) response and a long latency (5.5 msec) response. CPR was potentiated in inspiratory phase and was suppressed in expiratory phase. VCRE showed a short latency (5.61 ± 0.71 msec) response of small amplitude ($10 \mu V$) and was recorded from sites more medial than sites where VCRI had been recorded in the bilateral anterior funiculus. CIR was induced by stimulation of the site where VCRE had been recorded. CPR was not recorded by identical stimulation. CIR was a short latency (6 msec) response of small amplitude ($10 \mu V$). CIR was potentiated in expiratory phase and was suppressed in inspiratory phase. It is concluded that the pathways to phrenic motoneurons descend through the anterior funiculus and ventral part of the lateral funiculus bilaterally. The pathways to intercostal motoneurons descend bilaterally through more medial parts of the anterior funiculus. The discharges of phrenic motoneurons were suppressed during expiratory phase, while the discharges of intercostal motoneurons were suppressed during inspiratory phase at the medulla and level of spinal motoneurons.